

FACULTE DE MEDECINE SAINT ANTOINE (PARIS)

ANNEE /1972

72
N°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

par

Christian ALLARD

Né le 18 juillet 1943 à LYON

A E H P

Présentée et soutenue publiquement le :

ANEMIES HEMOLYTIQUES CHRONIQUES
PAR ANOMALIE DE LA GLUCOSE - 6 - PHOSPHATE DESHYDROGENASE

Mise en évidence d'une variante
nouvelle de l'enzyme dans une
famille d'origine Picarde

G d (-) SAINT LOUIS (PARIS)

Président : M. Jean BERNARD, Professeur

FACULTE DE MEDECINE SAINT - ANTOINE (PARIS)

ANNEE 1972

N°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

par

Christian ALLARD

Né le 18 juillet 1943 à LYON

Présentée et soutenue publiquement le :

ANEMIES HEMOLYTIQUES CHRONIQUES
PAR ANOMALIE DE LA GLUCOSE - 6 - PHOSPHATE DESHYDROGENASE

Mise en évidence d'une variante
nouvelle de l'enzyme dans une
famille d'origine Picarde.

G d (-) SAINT - LOUIS (PARIS)

Président : M. Jean BERNARD, Professeur.



UNIVERSITE PARIS VI
FACULTE DE MEDECINE SAINT - ANTOINE

Professeurs titulaires

M.M. ANDRE R.	Hématologie	MM. HUGELIN A.	Physiologie
BRISAUD H.	Pédiatrie	LAPLANE R.	Pédiatrie
BROCARD R.	Médecine	LE LORIER G.	Obstrétique
CAROLI J.	Médecine	LOEPER J.	Médecine expérimentale-Immunologie.
CATINAT J.	Cardiologie	LOYGUE J.	Chirurgie
CERBONNET G.	Chirurgie	MAROIS M.	Histologie
CHALUT J.	Radiologie	MERGER R.	Obstrétique
CHERIGIE Ed.	Radiologie	MILHAUD G.	Biophysique
CHIGOT P.L.	Chirurgie Infantile	NICK J.	Neurologie
CONTAMIN Fr.	Neurologie	ORCEL L.	Anatomie Pathologique.
CONTE M.	Médecine	PERRAULT M.	Médecine
DAGUET L.	Bactériologie	POLONOVSKI Cl.	Pédiatrie
DEBRAY J.	Médecine	POLONOVSKI J.	Biochimie
DRY J.	Médecine	RICHET G.	Néphrologie
FLABEAU F.	Chirurgie		
CERBEAUX J.	Thérapeutique		
GIRARD F.	Physiologie		
GOSSET J.	Chirurgie		

Professeurs sans chaire

MM. BRICOUT F.	Bactério-Virologie	MM. LESTRADET H.	Pédiatrie
Mme. CHAPUT A.	Stomatologie	PICARD J.	Biochimie
MM. DUHAMEL G.	Hématologie	ROUX Ch.	Embryologie
GOLVAN Y.J.	Parasitologie		

Maîtres de Conférences

MM. AKOUN G.	Médecine	MM. HUGUIER M.	Chirurgie
Mme. ARON D.	Ophtalmo.	KRULIK M.	Méd. Gle.
MM. AMSTUTZ P.	Réanimation	LASFARGUES G.	Pédiatrie
APOIL A.	Orth. Traum.	LAUGIER A.	Radiologie
ARDAILLOU R.	Physiologie	LEVY V.G.	Médecine
BAUX S.	Chirurgie	MALAFOSSE M.	Chirurgie
BOURY G.	Chirurgie	MENSCH B.	Biophysique
CHEYMOL G.	Pharmacologie	MERY J.Ph.	Néphrologie
CHOUARD Cl.	O.R.L.	Mme. MIGNON Fr.	Néphrologie
CLOAREC M.	Médecine	MM. NAJMAN A.	Hématologie
Mme. COMBRISSEON A.	Hématologie	NICOLLE M.	Neurologie
MM. DECROIX G.	Pneumo-Phtisio.	OPOLON J.	Médecine
DELIGNE P.	Anesthésiologie	PAQUELIN Fr.	O.R.L.
DOYON D.	Radiologie	PISSARRO B.	Méd. Préventive
FONTAINE J.L.	Pédiatrie	RAMPINI Cl.	Biochimie
FOUET . P.	Thérapeutique	RICHARDET J.M.	Pédiatrie
GAUTIER H.	Physiologie	ROLAND J.	Anat. Pathol.
GRUNER M.	Chirurgie Infant.	SALAT J.J.	Obstrétique
GUILMET Cl.	Anesthésiologie	SALMON Ch.	Hématologie
GUIRAUDON G.	Anatomie	SANTARELLI J.	Obstrétique
HERMAN D.	Médecine	WARGON H.	Méd. Expériment.
HUGUET Cl.	Chirurgie	WEINMANN S.	Biochimie
		WITCHITZ S.	Cardiologie

Enseignants Associés

ELIAKIS Em. Médecine Légale.

Enseignants contractuels

M.C.A.

M. KIRSCH F.

Physiologie biochimique

Chargés d'Enseignement

MM. BENOIST	Rhumatologie	MM. DUNET	Endocrinologie
BRUEZIERE	Chirurgie Infantile	LOFFREDO	Obstrétique
CRISTOL	Cardiologie	SALOMON	Rhumatologie

Attachés d'Enseignement

M.M. CASASSUS	Cardiologie	MM. HIVET	Chirurgie
COUVREUR	Thérapeutique	MIGNOT	Neurologie
DES LAURIERS	Neurologie	SAUVAN	Cardiologie
GALLOUEDEC	Pneumologie	VANNIER	Pneumologie



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547106_0017

A mes parents,

A ma famille,

A mes amis.

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Professeur de la Clinique des Maladies du Sang
et Médecin de l'Hôpital SAINT - LOUIS.

Il a bien voulu m'accueillir dans l'Institut de
Recherches sur les Maladies du Sang et m'aider
dans mon travail.

Il m'a fait le très grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de ma très grande
admiration et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé Yves NAJEAN

que je remercie de ses conseils, qui m'ont
guidé dans l'élaboration de ce travail.

A toute l'équipe du laboratoire des Isotopes de l'Ins-
titut de Recherches sur les Maladies du Sang,

les résultats rassemblés dans cette thèse sont
surtout les leurs.

Nous remercions vivement,

Monsieur le Professeur Agrégé BOIVIN P. et
A. KAHN, Interne des Hôpitaux de PARIS.

La mise en évidence et l'étude de cette nouvelle variante n'ont pu être menées à bien que grâce à leur collaboration active et efficace.

A Mademoiselle J. DUMONT, Chef de Clinique,

dont l'amitié, la gentillesse et les conseils
m'ont été d'un continuel secours.

A mes Maîtres d'Externat,
Messieurs les Professeurs :

J. BAUMANN
P. CHIGOT
R. FAUVERT
R. DUPUY
G. RICHEL
J. BERNARD
P. ROYER
H. BRICAIRE.

INTRODUCTION

Dans le cadre des anémies hémolytiques congénitales non sphérocytaires, la découverte du déficit en G_6 PD a permis de ranger dans un même groupe diverses entités comme certains ictères hémolytiques ou anémies, certaines hémolyses toxiques et le favisme.

Mais, si le tableau clinique révélateur le plus fréquent, outre l'ictère néonatal sévère sans incompatibilité foeto-maternel est celui d'une anémie hémolytique aigue, la forme chronique par déficit en G_6 PD est par contre beaucoup plus rare et ne se voit que chez les sujets " non noirs ".

Jusqu'alors une soixantaine d'observations seulement ont été publiées, touchant des sujets de race blanche et à l'origine d'une hémolyse chronique.

Dans ces formes, l'activité enzymatique est effondrée et déficit touche l'ensemble des éléments figurés sanguins.

L'observation que nous rapportons illustre toutes ces données.

O B S E R V A T I O N

ANEMIE HEMOLYTIQUE CHRONIQUE FAMILIALE

Monsieur Régis C., dont les parents sont originaires de la Somme, est né en 1944. L'accouchement s'est fait trois semaines avant terme. Au troisième jour de la vie, s'est installé un ictère sévère, sans incompatibilité Rh, et qui s'est prolongé pendant 10 jours. Il n'a pas été pratiqué d'exsanguino-transfusion.

Depuis lors, et jusqu'à maintenant, persistance d'un sub-ictère conjonctival permanent qui n'inquiète pas les parents, car plusieurs membres de la branche maternelle présentent également un subictère.

L'évolution va être marquée par des poussées aiguës, où l'ictère se majore, sans que l'on retrouve à leur origine une cause déclenchante évidente.

- A l'âge de 7 ans (1950), Régis fait un ictère généralisé intense sur lequel nous n'avons aucun renseignement.

- A l'âge de 14 ans (1957), nouvel épisode ictérique majeur, avec fièvre, douleurs de l'hypochondre droit et urines rouges-noirâtres, qui motivent son admission à l'Hôpital d'ABBEVILLE.

L'hémogramme objective alors une anémie à 1 200 000, macrocytaire ; les globules blancs sont à 17 400, les plaquettes à 83 000.

L'existence d'une myélémie (15 %), fait pratiquer un myélogramme qui aurait montré 80 % de cellules souches de type leucoblastique. Le diagnostic de leucémie myéloblastique est alors posé et le jeune Régis est traité par Corticothérapie et MISULBAN, ce qui n'empêche pas les récurrences de déglobulisation qui vont nécessiter

de nombreuses transfusions. Ainsi, entre 1958 et 1970, le patient va recevoir près de 200 flacons de sang (TABLEAU I).

TABLEAU I

Régis C.

Fréquence des transfusions nécessaires
entre 1958 et 1970

DATES	Nombre de flacons (Vol 400 cc)
De juillet 58 à nov. 60	40
1961	25
1962	17
1963	21
1964	26
1965	22
1966	15
1967	7
1968	9
1969	4
1970	4

TABLEAU II

	Décembre 57	Mai 72	Juillet 1972				Août 72
			5	6	7	12	1
Ictère	+++	++	++	++	++	++	++
G.R.	1 200 000	3 670 000	2 580 000	3 000 000	2 100 000	2 100 000	2 280 000
Hb		11,7 g	10,4 g	11,5 g	9,4 g		7,7 g
Réticulocytes			25 %	25 %	28 %		20 %
Erythroblastes (sang)			3 %				
Plaquettes	83 000		80 000	80 000	75 000		120 000
G.S. PN	17 400 56 %	2 900 66 %	3 500 68 %	3 300 65 %	1 700 58 %		1 700 68 %
Bilirubine (T) (L			53 35				49 45

- A l'âge de 28 ans (en juillet 1972), alors que depuis 18 mois Régis n'a pas été transfusé, il est adressé dans le service du Professeur Jean BERNARD où l'on note d'emblée deux faits :

- * d'une part un ictère cutanéomuqueux important,
- * d'autre part un retard staturo-pondéral notable, (1 m 58 et 45 kg, alors que les parents et les deux frères sont tous de plus grande taille).

Par ailleurs :

- Le faciès est particulier, plat, lunaire, avec hypertélorisme et rétrognathisme. L'état dentaire est mauvais, avec atteinte du collet de la quasi totalité des dents.

- Au niveau de l'abdomen, énorme hépatosplénomégalie sans signe clinique d'hypertension portale.

- La verge est de type impubère, mais les testicules sont de taille et de consistance normales.

- Le reste de l'examen somatique ne relève rien d'autre de particulier.

Enfin, le quotient intellectuel est à la limite inférieure de la normale.

Les examens biologiques confirment la nature hémolytique de cet ictère. Il existe en effet :

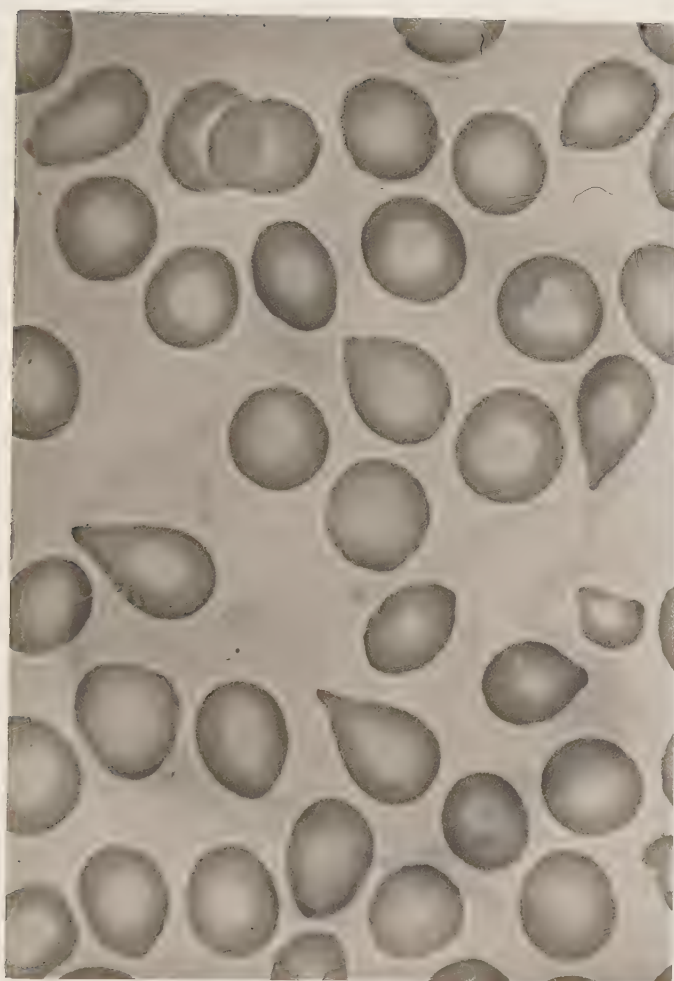
* Une anémie importante, à 2 500 000, légèrement hypochrome très macrocytaire (TABLEAU III), avec réticulocytose (25 %), et érythroblastose (3 %) sanguines ; érythroblastose médullaire à 72 %

* Une hyperbilirubinémie non conjuguée à 35 mg / litre



TABLEAU III
CARACTERES CYTOLOGIQUES ET BIOCHIMIQUES DES GLOBULES BLANCS
de Régis C.

Volume : 130,3 Anisocytose Poikilocytose ++ Polychromatophilie Globules rouges en larmes.																				
* Résistance globulaire : <table> <tr> <td>- hémolyse initiale =</td><td>5,2 g</td><td>N = 4,8 g</td></tr> <tr> <td>- hémolyse moyenne =</td><td>4,8 g</td><td>N = 44,4 g</td></tr> <tr> <td>- hémolyse totale =</td><td>3,8 g</td><td>N = 3,8 g</td></tr> </table> * Auto-hémolyse à l'étuve après 48 heures : <table> <tr> <td>- sang seul =</td><td>4,4 %</td><td>N = 0,4 à 4 %</td></tr> <tr> <td>- sang + glucose =</td><td>7,3 %</td><td>N = 0,03 à 1 %</td></tr> <tr> <td>- sang + ATP =</td><td>5,3 %</td><td>N = 0,03 à 1 %</td></tr> </table>			- hémolyse initiale =	5,2 g	N = 4,8 g	- hémolyse moyenne =	4,8 g	N = 44,4 g	- hémolyse totale =	3,8 g	N = 3,8 g	- sang seul =	4,4 %	N = 0,4 à 4 %	- sang + glucose =	7,3 %	N = 0,03 à 1 %	- sang + ATP =	5,3 %	N = 0,03 à 1 %
- hémolyse initiale =	5,2 g	N = 4,8 g																		
- hémolyse moyenne =	4,8 g	N = 44,4 g																		
- hémolyse totale =	3,8 g	N = 3,8 g																		
- sang seul =	4,4 %	N = 0,4 à 4 %																		
- sang + glucose =	7,3 %	N = 0,03 à 1 %																		
- sang + ATP =	5,3 %	N = 0,03 à 1 %																		
* Présence de corps de Heinz (en contact avec l'acétyl - phényl - hidrazine) .																				
* Electrophorèse de l'hémoglobine : <table> <tr> <td>Hb F =</td><td>12,9 %</td><td>N = $\pm$ 2 %</td></tr> <tr> <td>A 2 =</td><td>2,05 %</td><td>N = $\pm$ 2 %</td></tr> </table>			Hb F =	12,9 %	N = $\pm$ 2 %	A 2 =	2,05 %	N = $\pm$ 2 %												
Hb F =	12,9 %	N = $\pm$ 2 %																		
A 2 =	2,05 %	N = $\pm$ 2 %																		
* G₆ PD =	0,64 UI	N = 8,87 $\pm$ 1,59																		
Aldolase =	4,55	N = 3,22 $\pm$ 0,49																		
Pyruvate Kinase =	12,5	N = 5,38 $\pm$ 1,67																		
Hexokinase =	0,93	N = 0,64 $\pm$ 0,27																		



(pour 53 mg de bilirubine totale), puis à 45 mg / litre (pour 49 mg de bilirubine totale).

* Le fer sérique est à 200 gamma avec un coefficient de saturation de la sidérophiline à 81 %.

Par ailleurs :

* L'étude immuno-hématologique (Professeur DAUSSET) est négative (anticorps anti-érythrocytaires, anti-leucocytes, anti-plaquettes).

* Le taux de vitamine B 12 sérique est normal : 180 pg / ml (N = 250 $\pm$ 100 pg / ml).

* L'électrophorèse de l'hémoglobine objective une hémoglobine foetale élevée à 12,9 % (N < 2 %).

Enfin :

* Le bilan hépatique est perturbé : il existe une cytolyse à 130 UW, s'associant à l'hyperbilirubinémie essentiellement libre (Antigène Australia négatif) ; l'épreuve à la BSP révèle une rétention :

17 mg / l à la 15ème minute (N = 10 mg / l),

14 mg / l à la 45ème minute (N = 2 mg / l).

Au total, anémie hémolytique chronique que n'expliquait aucune des cause classiques d'hémolyse chronique : résistance globulaire dans les limites de la normale, pas de sphérocytose (TABLEAU III).

C'est en fait l'étude des enzymes érythrocytaires qui va per

TABEAU IV

Régis C. - EXPLORATION IN VIVO PAR LE RADIO-FER 59

	Propositus	Normale
Temps de disparition de 50 % des G.R. marqués	2 - 3 jours	26 - 33 jours
Taux d'hémoglobine réellement synthétisé :		
- en g / jour	43	
- en g / kg / jour	0,78	0,07 - 0,1
- en g / litre	11	1 - 1,4
Hémolyse périphérique	> 10 %	0,85 % / jour
Interprétation des décomptes externes : rapide sortie des hématies de la moelle, rapide montée dans la rate, et, plus modérément, dans le foie ; puis, réutilisation osseuse plus tardive. Destruction essentiellement splénique.		

mettre le diagnostic en révélant un déficit quasi total en Glucose 6 - Phosphate - Déshydrogénase.

Parallèlement, une exploration in vivo par le radio-fer 59 et le chrome 51 (TABLEAU IV) a précisé au mieux l'importance de cette hémolyse.

Il s'agit d'une très grande anémie hémolytique, avec sortie rapide des hématies de la moelle et rapide montée dans la rate, témoignant d'une franche hyperplasie compensatrice et d'une destruction essentiellement splénique.

Les autres investigations sont négatives, en particulier :

* Les clichés de l'hypochondre droit ne montrent pas d'image lithiasique.

* Les radiographies du squelette n'objectivent aucune lésion osseuse visible ; la croissance osseuse est terminée. Tous les cartilages de conjugaison sont soudés.

* Enfin, la scintigraphie hépato-splénique retrouve la très importante hépatosplénomégalie qui est homogène, sans lacune scintigraphique. Il existe une discrète fixation rachidienne.

ENQUETE FAMILIALE

- Régis C. (III - 2) est le second d'une fratrie de trois enfants.

- Chez son père (II - 4) on ne relève aucun antécédent pathologique et ses taux de réticulocytes et de G_6 PD sont normaux.

- Chez sa mère (II - 3), 62 ans, pas de notion de pâleur ou d'ictère à répétition. Elle n'est pas anémique, mais présente une réticulocytose à 5 % (215 000 réticulocytes). Son taux de G_6 PD est à la limite inférieure de la normale.

- Par contre, chez son frère aîné, René (III - 1), 38 ans, on retrouve un ictère néonatal important et depuis, un subictère à répétition avec pâleur. Il présente une splénomégalie qui déborde de 4 centimètres le rebord costal.

L'hémogramme montre une anémie à 3 400 000, légèrement hypochrome et macrocytaire, avec une réticulocytose à 20 %. La moelle est riche, sans érythroblastose médullaire franche.

* Il existe une hyperbilirubinémie libre à 14 mg / l (bilirubine totale à 21 mg / l), le reste du bilan hépatique est normal.

* Le fer sérique est à 150 gamma.

* L'électrophorèse de l'hémoglobine est normale (TABLEAU VI).

* Pas d'anomalie de la résistance globulaire.

Enfin, et surtout :

* Le taux de la G_6 PD est effondré : il n'y a pas d'activité décelable (l'augmentation importante de la Pyruvate Kinase devant être rattachée à la forte réticulocytose).

TABLEAU V - Famille de Régis C.

Propositus.

	Sujets enzymo-déficients
	Sujets non explorés, mais ayant eu des accidents cliniques.
	Sujets explorés, non enzymo-déficients.
	Sujets non explorés sans antécédent évocateur.
	Sujet exploré, avec déficit enzymatique à la limite inférieure de la normale ; porteur de la tare.

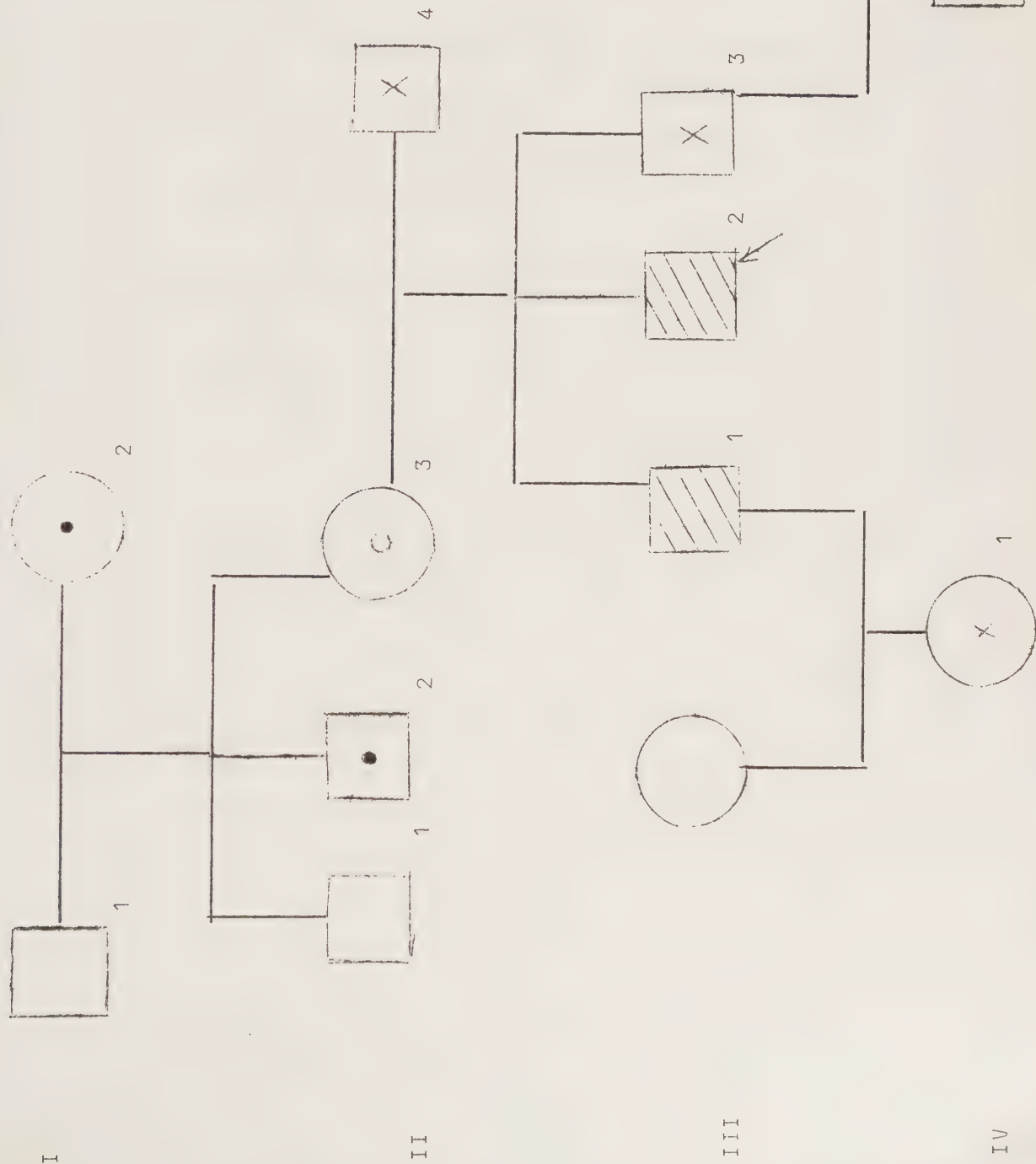


TABLEAU VI
CARACTERES CYTOLOGIQUES ET BIOCHIMIQUES
DES GLOBULES ROUGES DE RENE C. (III - 1)

* Volume : 117 ± 3 * Hypochromie											
* Résistance globulaire : <table> <tr> <td>- hémolyse initiale =</td><td>4,8</td><td>N = 4,8</td></tr> <tr> <td>- hémolyse moyenne =</td><td>4,6</td><td>N = 4,4</td></tr> <tr> <td>- hémolyse totale =</td><td>3,6</td><td>N = 3,8</td></tr> </table>			- hémolyse initiale =	4,8	N = 4,8	- hémolyse moyenne =	4,6	N = 4,4	- hémolyse totale =	3,6	N = 3,8
- hémolyse initiale =	4,8	N = 4,8									
- hémolyse moyenne =	4,6	N = 4,4									
- hémolyse totale =	3,6	N = 3,8									
* Présence de corps de Heinz (en contact avec l'acétyl - phényl - hidrazine).											
* Electrophorèse de l'hémoglobine : <table> <tr> <td>- Hb F =</td><td>0,89 %</td><td>N = 2 %</td></tr> <tr> <td>- A 2 =</td><td>2,10 %</td><td>N = 2 %</td></tr> </table>			- Hb F =	0,89 %	N = 2 %	- A 2 =	2,10 %	N = 2 %			
- Hb F =	0,89 %	N = 2 %									
- A 2 =	2,10 %	N = 2 %									
* G₆ PD : pas d'activité décelable.											
* 6 PGD :	7,50	N = 8,60 ± 1,08									
* Pyruvate Kinase :	20 U	N = 5,35 ± 1,67									

- Roger C. (III - 3) est le deuxième frère de Régis. Il n'a aucun antécédent particulier ; son taux de G_6 PD est normal.

- Les grands-parents maternels de Régis C. (I - 1 et I - 2) sont français et originaires de la Somme - ABBEVILLE -, où leurs parents eux-mêmes habitaient.

* Le grand-père de Régis a une histoire vierge de tout antécédent ictérique.

* La grand-mère de Régis (décédée à l'âge de 85 ans) était certainement porteuse de la tare : ictère permanent et lithiasse vésiculaire.

- Les collatéraux de la mère (II - 3.) de Régis sont issus de (I - 2) :

* II - 1 : Oncle de Régis décédé à la guerre en 1914.

* II - 2 : Deuxième oncle de Régis : présentait un ictère et une anémie ; décédé vraisemblablement lors d'une crise de déglobulisation.

- Enfin, René C. a une petite fille de 4 ans, Valérie, qui est bien portante. Pas d'anémie. G_6 PD normale,

- Et Roger C. a un petit garçon de 2 ans $\frac{1}{2}$, Patrice, qui est également bien portant, sans déficit de la G_6 PD.

TABLEAU VII

FAMILLE C.

		Sexe et Age	Taux de G ₆ PD	Observations
I	- 2 Grand-mère maternelle	F. DCD à 85 ans	?	Ictère permanent lithiase vésiculaire.
II	- 1 Oncle maternel	M. DCD à la guerre	?	Pas de subictère.
	- 2 Oncle maternel	M. DCD	?	Anémie + subictère permanent.
	- 3 Gisèle C. - mère -	F.	9,90 UI	Pas de subictère ; pas d'anémie, mais réticulocytose à 5%
	- 4 Robert C. - père -	M.	10 UI	Aucun trouble.
III	- 1 René C.	M. 38 ans	120 UI	Réticulocytose à 5 %. Subictère per- manent. Anémie.
	- 2 Régis C.	M. 28 ans	120 UI	Propositus.
	- 3 Roger C.	M. 27 ans	12 UI	Aucun antécédent évocateur.
IV	- 1 Valérie C.	F. 4 ans	Normal	) tous deux (bien portants)
	- 2 Patrice C.	M. 2 ans $\frac{1}{2}$	Normal	

Taux normal de G₆ PD = $13,5 \pm 2,45$ UI

ETUDE ENZYMATIQUE DE LA G₆ P D

de Régis et René C.

Il a été possible, grâce à Messieurs BOIVIN et KAHN, que nous remercions, d'effectuer la recherche d'anomalies qualitatives de l'enzyme chez les deux frères Régis et René.

Cette étude a été rendue extrêmement difficile en raison de l'importance du déficit et de la labilité de l'enzyme. Cependant, l'extrait enzymatique érythrocytaire a pu être étudié en fluorométrie, méthode bien plus sensible que la spectrophotométrie.

Tout d'abord, l'identité des enzymes des deux frères a été confirmée et de ce fait, les constantes cinétiques et thermodynamiques ont pu ensuite être déterminées sur l'un ou l'autre extrait enzymatique.

L'ensemble de ces investigations a permis de mettre en évidence une variante originale qui se caractérise (TABLEAU VIII) :

- Avant tout, par l'extraordinaire labilité de la molécule enzymatique, cause de l'importance du déficit,

- Une affinité diminuée pour le Glucose 6 - Phosphate,

- Enfin, une mobilité électrophorétique très rapide (la plus rapide connue actuellement).

Parallèlement, le déficit enzymatique quantitatif leucocytaire et plaquettaire a pu être précisé ; l'activité est de l'ordre de 5 % de la normale (TABLEAU IX).

NOM : Régis et René C.
MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES : AHCNS
ORIGINE : Picardie - Abbeville -

ETUDE DE LA G-6PD ERYTHROCYTAIRE.
(effectuée dans le service du Pr. BOIVIN)

TABLEAU VIII

		Régis - René C.	G d (+) B
Activité (μ M / 100 ml d'hématies / minute)		0	140 $\pm$ 18
Activité leucocytaire (μ M / min / mg de protéines)		1,8 - 10 ⁻²	30 à 40 - 10 ⁻²
Mobilité électrophorétique (en % des Gd (+) B)		125 à 130 %	100 %
Km	G - 6 - P (μ M)	120	38 à 55
	NADP (μ M)	2,7	1,5 à 3,5
Ki - NADPH (en μ M)		 	350
Utilisation des analogues des substrats (en % de G - 6 P + NADP.)	2 d G - 6 P	10 à 20 %	< 6 %
	Gal - 5 P	10 à 20 %	< 6 %
	deamino - NADP	55 %	40 à 60 %
Courbe de pH - pH optimum		Lég. biphasique-6,5 - 9	Tronquée : 8,5
Réaction d'inactivation thermique	K 48°C (10 ⁻⁵ s ⁻¹)	Très grande -incalculable	20
	* T $\frac{1}{2}$ en 15 mn	42,5°C. K _{44°C} = 58	51 à 53 % °C
	Energie d'activation (K Cal/Mole)	160	80 à 98
Energie d'activation (K Cal / Mole)		12,2	9 à 11,5
Inhibition par le PHMB		 	normale

* Température à laquelle l'enzyme perd 50 % de son activité en 15 minutes.

TABLEAU IX

Activité G - 6 - PD des polynucléaires (Régis)	$3,3 \cdot 10^{-3} \mu\text{M/mn}/10^{-6}$ éléments	Normale = $21 \pm 6,5$
Activité G - 6 - PD d'un culot leucocytaire (René)	$1,8 \cdot 10^{-2} \mu\text{M/mn/mg}$ de protéine	Normale $\leq 35 \cdot 10^{-2}$
Activité G - 6 - PD d'un culot plaquettaire (René)	$< 10^{-2} \mu\text{M/mn/mg}$ de protéine	Normale ~ 20 à $25 \cdot 10^{-2}$
Activité G - 6 - PD érythrocytaire (René et Régis)	≥ 0 indosable dans l'hémolysat	
Test de Holmes	négatif	

LES ANEMIES HEMOLYTIQUES CHRONIQUES
PAR DEFICIT EN GLUCOSE 6 - PHOSPHATE DESHYDROGENASE

Les premiers cas ont été rapportés en 1958 par NEWTON et Coll. (72), comme anémies hémolytiques chroniques non sphérocytaires, avec sensibilité du glutathion à la phényl - hydrazine.

Depuis, une soixantaine d'observations ont été publiées et à notre connaissance, les seuls cas concernant des familles françaises métropolitaines sont en dehors de notre observation : ceux de BERNARD (J.) et Coll. (5), ceux de BOUSSER et BOIVIN rapportés en 1963 (18), et ceux de STREIFF et VIGNERON, publiés en 1972 (102).

I . ASPECT CLINIQUE

Dans plus de la moitié des observations, dont la nôtre, l'affection se révèle très précocément par un ictère néonatal sévère en dehors de toute incompatibilité Rh. Dans les autres cas, la maladie hémolytique s'extériorise dans les premières années de la vie et devient permanente, responsable d'une anémie chronique (6 - 7 - 19 - 20 - 42 - 44).

Cette anémie est en règle modérée, sauf dans notre observation, où le propositus est le plus souvent aux environs de 2 000 000 - 2 500 000 globules rouges (TABLEAU II) ; mais ici un facteur d'hypersplénisme se surajoute vraisemblablement à l'enzyme - pathie.

Parmi les caractères cytologiques, il faut signaler la macrocytose qui est rapportée par plusieurs auteurs (18 - 92 - notre observation) sans anomalie du taux sérique de la vitamine B 12. L'anémie s'accompagne des signes de régénération habituels : réticulocytose de l'ordre de 5 à 10 % et érythroblastose médullaire, en règle, modérée.

Cependant, chez Régis et René C. existe de façon permanente une forte réticulocytose de l'ordre de 20 à 25 %.

La durée de vie des hématies après marquage par le radiochrome 51 est fortement diminuée : demi-vie de 2 - 3 jours chez Régis C. ; 5 jours dans le premier cas de NEWTON (72) ; 7 jours dans celui de NORDOY (74) ; 11 et 13 jours dans l'observation rapportée par BERNARD (J.) (5) ; 13 jours dans celle de PANIZON (76) ; enfin, 14 jours dans celle de STREIFF (102).

Cette diminution importante de la survie des hématies est constante, alors qu'elle ne s'extériorise que lors des poussées hé-

molytiques dans la forme aigue de déficit en G_6 PD (21).

Si, dans la forme chronique, des poussées hémolytiques peuvent survenir, comme dans la forme aigue, après la prise de certains médicaments, elles peuvent également survenir spontanément comme dans notre observation où il n'a pas été possible, chez les deux frères, de découvrir une cause déclenchante.

Au cours de l'évolution, il semble que les grandes poussées d'hémolyse survenant sur ce fond hémolytique chronique, soient de moins en moins importantes et fréquentes, et qu'ainsi on assiste à une stabilisation de l'affection.

Dans le cas de Régis C. (TABLEAU I), le nombre des transfusions nécessaires à maintenir un taux correct d'hémoglobine a progressivement diminué ; lorsque nous l'avons vu pour la première fois, il n'avait pas été transfusé depuis plus d'un an.

Quant à l'espérance de vie de ces sujets, il est encore difficile de statuer avec certitude : la grand-mère maternelle de Régis, certainement porteuse de la tare, et ayant présenté une hémolyse chronique, est décédée à l'âge de 85 ans ; par contre, l'oncle maternel (II - 2) est décédé à l'âge de 55 ans, au cours d'une poussée aigue.

Il semble donc que le pronostic à long terme ne soit pas trop mauvais, ceci n'étant vrai qu'en dehors de toute autre affection morbide surajoutée, comme dans le cas de Régis, où il existe probablement une hémosidérose secondaire aux nombreuses transfusions.

Enfin, bien que la littérature ne mentionne pas de troubles de croissance, Régis C. a un retard staturo-pondéral net, avec un âge osseux normal.

De même, la lithiase vésiculaire semble rare ; un seul cas décrit (102).

II . ASPECT BIOCHIMIQUE

Les propriétés hématologiques des érythrocytes présentant un déficit en G_6 PD ont été abondamment étudiées.

Les globules rouges ne contiennent pas de méthémoglobine en excès (29 - 40 - 119) et le pourcentage de l'hémoglobine fœtale ainsi que la migration électrophorétique de l'hémoglobine sont normaux(119). La résistance globulaire est normale (80 - 119). Il n'y a pas d'anticorps anti-érythrocytaires.

Sur le plan du déficit, nous n'insisterons pas sur la recherche des corps de Heinz après contact avec la phényl-hydrazine, ni sur le dosage du glutathion réduit en présence de phényl-hydrazine. Par contre, c'est l'étude enzymatique avec la mise en évidence du déficit en G_6 PD qui apporte la clé du diagnostic.

Les anomalies sont doubles : quantitatives et qualitatives :

A - Sur le plan quantitatif, le taux de la G_6 PD érythrocytaire est presque toujours inférieur à 10 %, voire nul (" RAMATGAN ", " BAR-YAM ", " LIFTA " (35) ; " BEAUJON " (15) ; " EYSSEN " (?) et notre observation).

Parallèlement, l'activité de la G_6 PD leucocytaire et plaquettaire est très abaissée (TABLEAU IX) ; ces valeurs sont inférieures à celles publiées par BOERY et Coll. (13), qui trouvent une activité G_6 PD plaquettaire de 16 à 26 % de la normale, dans une forme à G_6 PD érythrocytaire nulle.

De plus, le déficit frappe les cellules les plus jeunes (80), contrairement à ce que l'on observe chez les noirs où le déficit ne touche que les cellules anucléées (érythrocytes - plaquettes - cristallin) (26 - 67 - 83), ce qui expliquerait, peut-être, l'importance et la permanence du phénomène hémolytique.

Enfin, il a été décrit dans les déficits en G_6 PD, une diminution de l'activité enzymatique dans d'autres tissus tels que : le foie (23 - 26 - 77 - 78), la peau (26 - 34), les reins (26) les capsules surrénales (26), la salive (82), et le lait maternel (100). Et il est possible que ce déficit tissulaire ait des conséquences, du moins dans certains tissus, le cristallin en particulier. En effet, plusieurs cas associant déficit en G_6 PD et cataracte ont été décrits (37 - 109).

Associées au déficit en G_6 PD, de nombreuses autres perturbations enzymatiques ont également été observées spontanément.

Ainsi a été rapportée une augmentation de l'aldolase (16 - 50 - 51 - 96), de l'hexokinase (22), et de la lactico-déshydrogénase (50).

Au contraire, les activités de la 6 - phosphogluconate déshydrogénase (6 PGD) (35), de la triose phosphate isomérase (51), de l'Enolase (51), et de la Pyruvate Kinase (51), ont été trouvées normales. Dans notre observation, il existe une forte augmentation de la Pyruvate Kinase (12,5 ; $N = 5,38 \pm 1,67$), qui doit être rattachée à la forte réticulocytose (25 %).

B - Sur le plan qualitatif, de nombreuses investigations permettent de distinguer plusieurs variantes de déficit en G_6 PD :

- * Affinité pour le glucose-6-phosphate ($K_m G_6 P$),

- * Capacité d'utiliser des analogues structuraux tels que :

- le 2 déoxy-glucose 6 phosphate,
- le galactose 6 phosphate,
- et le déamino-NADP.

- * Stabilité de l'enzyme à la chaleur,

- * Activité en fonction du pH,

- * Enfin, mobilité électrophorétique.

L'étude systématique de chacune de ces caractéristiques a permis de décrire jusqu'à maintenant une soixantaine de variantes de la G_6 PD (TABLEAU X) ; les variantes " MADISON " (71), " TUBING " (107), " EYSEN " (20), " BERLIN " (37), et " HAMBURG " (97) ne figurent pas sur la liste, car leur description est très sommaire et rend difficile l'affirmation de leur originalité.

Parmi ces soixante variantes, une vingtaine (marquées *) sont associées à une anémie hémolytique congénitale non sphérocytaire.

L'étude de ces dernières montre que :

* L'affinité pour le Glucose 6 - Phosphate est très diminuée dans la plupart des cas (75 %), se traduisant par une constante de Michaelis ($K_m G_6 P$) élevée. La variante que nous avons isolée possède une des constantes les plus élevées :

" PARIS "	$K_m G_6 P = 280$ (15) ,
" MILWAUKEE "	$K_m G_6 P = 224$ (109) ,
" OKLAHOMA "	$K_m G_6 P = 200$ (44) , N = 38 à 55
" BEAUJON "	$K_m G_6 P = 182$ (15) , -----
" CLICHY "	$K_m G_6 P = 178$ (15) ,
enfin, notre variante	$K_m G_6 P = 120$

Il faut noter que, jusqu'à présent, seules les variantes Israéliennes " BAT - YAM " (85), " LIFTA " (85) et " RAMAT - GAN " (85) ont une constante de Michaelis au-dessous de la normale, ce qui traduirait dans ces formes, une augmentation de l'affinité pour le Glucose 6 - Phosphate.

* Le taux relatif d'utilisation des analogues des substrats est normal ou augmenté dans 6 cas, dont notre observation (10 à 20 % pour une normale inférieure à 6 %) : " BANGKOK " : 8,4 % (103), " ASHDOD " : 40 % (85), " RAMAT - GAN " : 40 % (85), " BAT - YAM "

TABLEAU X

VARIANTES DE LA G₆ PD

(D'après BEUTLER, Standbury - troisième édition)

Variante	Population	Activité % de la normale	Mobilité élec- trophorétique % de la normale	Km G ₆ P μM	Km NADP μM	Utilisation du 2d G6P	Thermo- labilité	Courbe de pH pH optimum	Fréquence
Normale β	Variée	100	100	50-78	2,9-4,4	< 4	N	N	usuelle
Hektoen (30-31)	U.S. blanc	100-500	100 129 (PO ₄ -pH 6,7)	51	3	3	N	N	rare
King Country (117)	Noir	100	105	61	4	6	?	N	rare
Ijebu-Ode (53)	Noir	100	85	60	24	11 (14 mM)	augmentée	biphasique	rare
Ita-Bale (53)	Noir	100	65	91	11	14 (14 mM)	un peu augmentée	N	rare
Glendale (8)	Noir	100	94 (TEB) 95 (Tris) 92 (PO ₄)	45	3,8	4	N	N	rare
Inhambane (90)	Bantou	100	112 (TEB) 115 (PO ₄)	38	4,7	< 4	N	légèrement biphasique	rare
Lourenzo Marques (90)	Bantou	100	106 (TEB) 106 (PO ₄)	66	4,3	< 4	N	N	rare
Manjacaze (90)	Bantou	100	90 (TEB) 90 (PO ₄)	141	3,6	< 4	N	N	rare
A + (37-45)	Noir	88	110	N	N	< 4	N	N	commune
Baltimore - Austin (52)	Noir	75	90	68	3,1	< 4	N	N	rare

TABLEAU X - Suite -

Variante	Population	Activité % de la normale	Mobilité élec- trophorétique % de la normale	Km G ₆ P	Km NADP	Utilisation du 2 d G6P	Thermo- labilité	Courbe de pH - pH optimum	Fréquence
Ibadan - Austin (52-81)	Noir	72	80	62-72	3,3	4	N	N	rare
Minas-Gerais (2)	Brésil	70	95	41	4	9	?	N	rare
Madrona (36)	Noir	70 - 80	80	32	3,5	N	?	N	rare
Sarbiari (66)		40 - 60	135	augmen- tée	augmen- tée	?	N	?	rare
Capetown (17)	Cape Colorad Norwegian	53 - 80	55 - 65 (TEB) 76 - 88 (Tris) 35 - 48 (PO ₄)	11-14	0,2 - 1	7 - 16	N	Biphasique	?
Kerala (3)	Asian S.E. Indian	50	75 (TEB) 90 (Tris)	23	1,5	7,4	N	Biphasique	rare
Attica (89)	Grec	50	110	37-44	5	1,8	N	N	
Columbus (79)	Noir	35	100	N	N	N	?	?	rare
Tripler (32)	U.S. blanc	35	97 (TEB) 97 (Tris) 90 (PO ₄)	30		3,7	très augmentée	légèrement biphasique	rare
Tel-Hashorner (84)	Juif séphardim (Tunisie)	25 - 40	60 - 70	30-40	?	N	N	légèrement biphasique	rare
Kaphaliona (89)	Grec	20	110	31-37	4	2	N	N	
Athens (101)	Grec	20	98	19	3	15	légèrement augmentée	légèrement biphasique	

TABLEAU - Suite -

Variante	Population	Activité % de la normale	Mobilité élec- trophorétique % de la normale	Km G ₆ P μM	Km NADP μM	Utilisation du 2 d G6P	Thermo- labilité	Courbe de pH pH optimum	Fréquence
Chibuto (90)	Bantou	20	108 (TEB) 109 (PO ₄)	30	8,2	< 4	légèrement augmentée	N	rare
Puerto Rico (60)	Portoricain	19	112	18,6		2,7	légèrement augmentée	légèrement biphasique	
Washington (60)	Noir	16	95	57,4		1,6	N	N	
Constantine (49)	Arabe	16	110 (PO ₄)	19	1,9	4	N	N	commune
Markham (43)	Nouvelle Guinée	15 - 10	105 108	4,4 6,3	?	162-222	?	Biphasique	?
Kabyle (41)	Algérie	14 - 36	104 (TEB) 110 (PO ₄)	68		10	N	N	
Freiburg (108-24)	Allemagne	10 ± 20	85 (TEB) 90 (PO ₄)	87-118	4			biphasie	
Carswell (99)	Irlande	10	76 (TEB) 92 (Tris) 78 (PO ₄)	44	6,4	3,5	N	N	rare
San-Juan (52)	Portoricain	10	110 (Tris) 105 (PO ₄)	16,2±0,7		21,6	très augmentée	biphasie 7 et 9,5	rare
El Morro (64)	Portoricain	9	100 (Tris) 100 (PO ₄)	35,6±2,1		7,2	légèrement augmentée	biphasique 7 et 9,5	rare
Johnstown (61)	English American	8	110 (Tris)	62,0		2,5	N	anorm. plat 7,5 - 8,5	rare
Taipei Hakka (59)	Hakka Chinois	6 - 9	105 (Tris) 110 (PO ₄)	27,7 43,4		3,3 - 5,4	N. ou légè- rem. augm.	N	rare
West Bengal (3)	Inde	9	90 (TEB) 82 (Tris)	31	6,6	4	N	N	rare

Variante	Population	Activité % de la normale	Mobilité élec- trophorétique % de la normale	Km G ₆ P 6M	Km NADP 6M	Utilisation du 2d G6P	Thermo- labilité	Courbe de pH pH optimum	Fréquence
Chicago* (46)	West - European	9 - 26	100	58-76	3,1-3,7	< 4	très augmentée	N	rare
Seattle (47-89-98)	Welsh - Scottish	8 - 21	90	15-25	2,4-2,8	7 - 11	N	légèrement biphasique	rare
Alhambra* (9)	Finnish - Swedish	9 - 20	96 (TEB) 95 (Tris) 85 (PO ₄)	55	2,6	2	légèrement augmentée	N	rare
A - (1-45-48)	Noir	8 - 20	110	N	N	< 4	N	N	commune
Duarte* (10)	U.S.	8,5	100	58	5	5,4	très augmentée	7	rare
Mediterranean (6 - 48 - 66)	Grèce Sardaigne J. séphardim N.W. Inde	0 - 7	100	19-26	1,2-1,6	23 - 27	augmentée	biphasique	commune
Hong - Kong (111)	Chine	< 8	100	$\frac{N}{2}$	N		N	N	?
Benevento (60)	Italie	7	93	4,6		245	augmentée	biphasique	
Bangkok* (103)	Thaïlande	5	100	60	5,3	8,4	très augmentée	8,0 - 8,5	
Panay (33)	Philippines	< 5	96	30	4,7	N	légèrement augmentée	biphasique	
Canton (58)	Chine (Sud)	4 - 24	105	20-36	2,0-2,4	4 - 15	légèrement augmentée	biphasique	commune
Oklahoma* (44)	West - European	4 - 10	100	127-200	20	< 4	augmentée	pic étroit	rare
Paris* (15)	Français	4	?	280			très augmentée	pic à 9,5	rare

Variante	Population	Activité % de la normale	Mobilité élec- trophorétique % de la normale	Km G ₆ P /M	Km NADP /M	Utilisation du 2d G6P	Thermo- labilité	Courbe du pH pH optimum	Fréquence
Union (118)	Philippines	3	rapide	8-12	3,6-5,2	180	?	biphasique	?
Ohio* (79)	Italie	2 - 16	110	lég.t dimin.	lég.t dimin.	N	très augmentée	?	rare
Torrance* (104)	U.S.	2,4	103 (PO ₄)	48 60	6	2,4	très augmentée	N	rare
Clichy* (15)	Grec	2	100	178			?	plateau 9 - 10	rare
Albuquerque* (6)	U.S.	1	100	115	11	0	très augmentée	pic à 8,5	rare
Ashdod* (85)	Juif d'Afri- que du Nord	0,5	92	100		40	N	biphasique	rare
Milwaukee* (109)	Blanc Portoricain	0,5	92	224		3,7		8	rare
Beaujon* (15)	Français	0	rapide	182				pic à 9,5	rare
Ramat-Gan* (95)	Juif Irac	0	92	35		40	très augmentée		rare
Bat-Yam* (85)	Juif Irac	0	100	27		45	très augmentée		rare
Lifta* (85)	Juif Irac	0	90	25		60	très augmentée		rare
Zähringen (39-110)	Allemagne	1 - 4	104 (PO ₄)	28	4,7	30	augmentée	7,5 - 8,5	rare
Benevento (61)	Italie	7	95 (Tris)	4,6		245	légèrement augmentée	biphasique 5,5 - 7,5	rare
Nancy* (102)	Français	7 - 9	N	98		+	N	pic à 10	

TABLEAU X - Suite -

Variante	Population	Activité % de la normale	Mobilité élec- trophorétique % de la normale	Km G ₆ P μM	Km NADP μM	Utilisation du 2d G6P	Thermo- labilité	Courbe du pH pH optimum	Fréquence
Strasbourg*	Français	6	N	96	13		augmentée	9	
Taiwan Hakka (59)	Hakka Chinois	2 - 9	105 (Tris) 110 (PO ₄) pH 7	10,7 - 12,2		9,8 - 21,1	N ou légè- rement augmentée	biphasique 7 et 9,5 - 10	rare
Campbellpur (57)	Pakistanaï	2 - 7	100 (Tris)	11,4 -13,2		5,6 - 16,4	très augmentée	biphasique 7,5 et 9,5	rare
Téhéran (56)	Iran	< 1	105 (Tris)	6,1		44	modérém. augmentée	biphasique 5,5 et 10	rare

* Variantes associées à une anémie hémolytique congénitale non sphérocytaire.

TEB : Tris - EDTA - borate buffer.

Tris : Tris - H Cl buffer.

PO₄ : Phosphate buffer.

45 % (85) et " LIFTA " : 60 % (85).

Il est à remarquer qu'en dehors des variantes " ASHDOD " et la nôtre, l'augmentation intéresse des variantes ayant une constante de Michaelis normale ou abaissée (variantes Israéliennes).

* La stabilité de l'activité enzymatique :

La thermolabilité est une des caractéristiques les plus fréquentes des variantes de la G₆ PD associées à une anémie hémolytique chronique. L'importance du déficit observé étant proportionnelle à la labilité de la molécule enzymatique.

Seules, jusqu'alors, trois variantes ont une stabilité normale : " JOHNSTOWN " (61), " ASHDOD " (85), et " NANCY " (102).

Notre variante est d'une extraordinaire labilité (incalculable), ce qui explique l'importance du déficit observé.

* Activité en fonction du pH :

Elle est variable : tantôt normale, biphasique ; le plus souvent inférieure à la normale, comme notre variante ; rarement avec un pic (44 - 102).

* Enfin, l'étude de la mobilité électrophorétique permet d'apprécier la rapidité de la molécule enzymatique par rapport à l'isoenzyme normal B (63).

La variante que nous avons décrite a une mobilité électrophorétique très rapide (130 %) et est probablement la plus rapide connue actuellement.

Au terme de l'étude des différents facteurs biochimiques caractérisant cette vingtaine de variantes, il n'est pas possible d'établir avec certitude une relation de cause à effet entre les diverses caractéristiques et la sévérité de la maladie hémolytique observée.

De plus, aucune nomenclature des enzymes pathologiques n'est encore possible, faute d'une analyse précise des différentes chaînes polypeptidiques. Actuellement, on est parvenu à purifier la molécule de G_6 PD (88 - 112), et les deux isoenzymes principaux, le type A + et le type B +, ont pu être comparés. Ces deux types diffèrent d'un simple amino-acide, par substitution de l'acide aspartique à la place de l'asparagine.

De même, la purification de la variante " HEKTOEN " (113 114), a révélé l'existence dans cette forme, d'une mutation de la Tyrosine à la place de l'Histidine.

Ainsi, on peut espérer caractériser, avec l'amélioration récente des moyens de purification de la G_6 PD, un plus grand nombre de molécules de variantes de G_6 PD (88).

L'anomalie de base dans le déficit en G_6 PD est représentée par la formation d'érythrocytes ayant une activité G_6 PD diminuée.

Plusieurs hypothèses peuvent être formulées pour essayer d'expliquer ce déficit enzymatique :

- soit une diminution de synthèse des chaînes polypeptidiques, ou du moins diminution de la production de l'enzyme principal avec synthèse compensatrice d'un isoenzyme normalement présent à l'état de trace (analogie avec les hémoglobinopathies),

- soit une production d'enzymes ayant une diminution de

leur activité catalytique,

- soit encore, une production d'enzymes avec une stabilité diminuée.

Ces trois mécanismes pouvant être isolés ou s'associer de façon variable.

Différentes études (fluorométriques et immunologiques) (64 - 65 - 115 - 116), ont démontré que dans le type A -, la production enzymatique semblait normale, ainsi que l'activité de l'enzyme dans les cellules jeunes.

Dans le type B -, au contraire, le déficit enzymatique touche l'ensemble des cellules jeunes, et de plus la totalité des variantes présente une diminution de leur activité catalytique (64).

D'autre part, l'hypothèse d'un mécanisme inhibiteur ne peut être retenue, un mélange de G_6 PD normale et d'un hémolysat de G_6 PD déficitaire n'entraînant aucune diminution de l'activité enzymatique du mélange (70).

Enfin, une dernière hypothèse était l'existence d'un activateur normal, dont l'absence dans les déficits était responsable de l'enzymopathie (86 - 91), mais il semble maintenant qu'il s'agissait d'un artéfact complexe (87).

III . ASPECT GENETIQUE

La transmission de la tare dans la variété : " anémie hémolytique chronique par déficit en G_6 PD ", paraît semblable à celle qui existe dans les autres formes de la maladie.

Bien que celà ne soit plus à démontrer, à la suite des travaux de CHILD'S et Coll. (27), il est clair que la transmission du déficit, telle qu'elle apparaît sur l'arbre généalogique de la famille C., correspond à celle d'une tare à dominance partielle liée au gonosome X.

Donc, un père atteint, uni à une mère normale, transmet la tare à toutes ses filles, mais jamais à ses fils.

Par contre, une mère porteuse de la tare, la transmet à la moitié de ses enfants (fils tarés et filles conductrices), l'autre moitié, ainsi que sa descendance, restant normale.

Les stigmates cliniques et biochimiques du déficit en G_6 PD se retrouvent donc communément chez les hommes.

Mais, et de façon tout à fait exceptionnelle, si une femme hétérozygote s'unit à un homme taré, leurs filles peuvent être homozygotes pour la tare et donc présenter tous les signes cliniques et biochimiques observés chez l'homme taré.

Il peut donc exister trois types de sujets :

* Les hommes normaux hémizygotés pour l'allèle normal du gène, et les femmes normales homozygotes pour l'allèle normal du gène, et chez lesquels le taux de G_6 PD est normal.

* Les hommes hémizygotés pour l'allèle pathologique du

gène et les exceptionnelles femmes homozygotes pour l'allèle pathologique du gène, chez lesquels le taux de G_6 PD est effondré, voisin de 0, voire nul.

* Enfin, les femmes hétérozygotes pour l'allèle pathologique ; ces dernières ont un taux variable de G_6 PD, le plus souvent intermédiaire aux deux précédents types (80 %), mais parfois voisin de la normale.

C'est ce dernier type de sujet qui pose le plus de problèmes.

Comme nous venons de le voir, la plus grande partie des femmes hétérozygotes pour la tare ont un taux intermédiaire d'activité G_6 PD (27 - 35 - 93 - 94 - 95), et seulement un petit nombre d'entre elles ont un taux proche de la normale, voire même normal. Ceci est illustré par notre observation dans laquelle la mère, Gisèle C. (II - 3), bien que porteuse de la tare, a une activité G_6 PD à la limite inférieure de la normale ; il n'existe chez elle aucune anémie, mais seulement une légère hémolyse dont témoigne la réticulocytose à 5 %. Ceci démontre que la présence de l'allèle pathologique du gène n'est pas toujours responsable de désordres érythrocytaires.

Pour expliquer cette variabilité d'activité, on ne peut envisager que l'existence d'une double population érythrocytaire. En effet, les femmes dont le caryotype comporte deux chromosomes X n'ont pas une activité G_6 PD plus élevée (36 - 68), ou parfois à peine légèrement supérieure (28), que les hommes qui ne possèdent qu'un seul chromosome X. De même, les sujets possédant plus de 2 chromosomes X (36) ne présentent pas une activité G_6 PD supérieure aux globules rouges normaux.

Ces faits, comme la variabilité de l'activité enzymatique des hétérozygotes, pourraient être expliqués par l'hypothèse de l' " X inactif " (11 - 54 - 55).

Si un des deux X de la femme est génétiquement non fonctionnel, un sujet hétérozygote avec une activité enzymatique intermédiaire doit obligatoirement posséder une double population érythrocytaire : comportant des globules rouges à activité G_6 PD normale et des globules rouges avec déficit en G_6 PD.

En faveur de cette hypothèse, on a constaté chez de tels sujets que la courbe de réduction de la méthémoglobine était formée de deux composantes (11) ; ce même aspect étant retrouvé lors de l'étude d'un mélange de globules rouges normaux et de globules rouges d'hémizygotes pour la tare.

Ce qui confirmerait la théorie du mosaïcisme de LYON (54 - 55).

C O N C L U S I O N

Ce travail a eu pour objet l'étude d'une des formes d'expression du déficit en Glucose 6 - Phosphate Déshydrogénase : l'anémie hémolytique chronique non sphérocytaire, qui en est la variété la plus rare.

Cette étude a été fondée sur les quelques cas publiés et sur l'observation personnelle d'une famille française.

A propos de cette famille d'origine Picarde, où l'affection s'est révélée par une anémie hémolytique chronique, plusieurs faits sont remarquables :

* D'une part, la rareté des cas rapportés de formes chroniques, une soixantaine en tout, les cas d'origine française purement métropolitaine étant encore beaucoup plus rares.

La famille C. vit en Picardie depuis plus de 5 générations, et aucun apport méditerranéen n'est connu.

* D'autre part, la différence de gravité de la maladie chez les deux frères, qui pourtant présentent un déficit enzymatique similaire. Ce qui nous permet, avec beaucoup d'autres auteurs, d'insister sur l'absence de parallélisme entre l'intensité du déficit et celle de l'expression clinique.

* Enfin, outre sa rareté, c'est la détermination des propriétés de l'enzyme déficient qui confère à ce cas tout son intérêt. L'étude biochimique nous a en effet permis de définir une nou-

velle variante de l'enzyme qui paraît originale, et qui, selon les conseils du Comité de nomenclature de l'O.M.S. , sera proposée comme :

G d (-) SAINT - LOUIS (PARIS),

du nom du lieu où elle a été mise en évidence.

B I B L I O G R A P H I E

-
- 1) ABE T., H. TAKAFUJI and M. YAMAMOTO.
Congenital non sphérocytic hemolytic anemia due to a deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase in the red blood cells in a Japanese family.
Blut., 1968, 17, 143.
 - 2) AZEVADO E. and A. YOSHIDA.
Minas Gerais - another variant of glucose-6-phosphate dehydrogenase in man.
En impression.
 - 3) AZEVADO E., H.N. KIRKMAN, A.C. MORROW, and A.G. MOTULSKY.
Variants of red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase among Asiatic Indians.
Ann. Hum. Genet., 1968, 31, 373.
 - 4) BENBASSAT J. et D. BEN - ISHAY.
Hereditary hemolytic anemia associated with G₆ PD deficiency (mediterranean type).
Israël J. Med. Sci., 1969, 5, 1053.
 - 5) BERNARD J., J. TANZER, Y. NAJEAN, J. MOULINIER, C. SCIALOM, J.P. LEVY, et M. PETROVER.
La forme chronique de l'anémie hémolytique héréditaire par insuffisance en G₆ PD. Observations préliminaires sur une famille française.
N.R.F. hématologie, 1963, 3, 465.
 - 6) BEUTLER E., C.K. MATHAI and J.E. SMITH.
Biochemical variants of glucose-6-phosphate dehydrogenase giving rise to congenital non spherocytic hemolytic disease.
Blood, 1968, 31, 131.
 - 7) BEUTLER E., R.J. DERN and A.S. ALVING.
The hemolytic effect of primaquine III. A study of primaquine - sensitive erythrocytes.
J. Lab. Clin. Med., 1954, 44, 177.
 - 8) BEUTLER E., A. LOUDERBACK and M. NATLAND.
Non publié.
 - 9) BEUTLER E. and R. ROSEN.
Non spherocytic congenital hemolytic anemia due to a new G₆ PD variant: G₆ PD Alhambra.
Pediatrics, 1970, 45, 230.

- 10) BEUTLER E.
The Duarte variant, in Galactosemia.
Edited by D.Y.Y. Hsia. Charles C. Thomas, Springfield III.
- 11) BEUTLER E., M. YEH and V.F. FAIRBANKS.
The normal human female as a mosaic of X - chromosome activity : studies using the gene for G₆ PD deficiency as a marker.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1962, 48, 9.
- 12) BLACKBURN E.K., et J. LORDER.
Chronic haemolytic anemia due to glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.
Proc. Roy. Soc. Med., 1963, 56, 505.
- 13) BOERY J.C., J. HIRSH et G.C. DE GRUCHY.
Erythrocyte and platelet G₆ PD in normal and mutant caucasians.
Scand. J. Haematologic, 1969, 6, 5.
- 14) BOIVIN P. et J. HAKIM
Les variantes de la G₆ PD.
Path. Biol., 1969, 17, 629.
- 15) BOIVIN P. et C. GALAND.
Nouvelles variantes de la glucose-6-phosphate déshydrogénase érythrocytaire.
Rev. Franc. Etud. Clin. Biol., 1968, 13, 30.
- 16) BONSIGNORE A., G. FORNAINI, G. SEGNI and A. SEITUN.
Transketolase and transaloblase reactions in the érythrocytes of human subjects with favism history.
Biochem. Biophys., 1961, 4, 147.
- 17) BOTHA M.C., R.S. DERN, M. MITCHELL, C. WEST and E. BEUTLER.
G₆ PD Capetown, a variant of glucose-6-phosphate dehydrogenase.
Am. J. Human. Genet., 1969, 21, 547.
- 18) BOUSSER J., D. CHRISTOL, P. BOIVIN, R. MALASSENET et J.C. LODS.
Ictère hémolytique congénital non sphérocytaire avec déficit en G₆ PD. Deux observations.
N.R.F. Hématologie, 1963, 3, 505.
- 19) BOWDER A.S. and T.A. PRANKERD.
Studies in congenital non sphérocytic haemolytic anaemias with specific enzyme defects.
Acta. Hemat., 1964, 31, 65.
- 20) BOYER S.H., I.H. PORTER, and R.G. WEILBACHER.
Electrophoretic heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase and its relationship to enzyme deficiency in man.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1962, 48, 1868.

- 21) BREWER, A.R., TARLOW et T.W. KELLER MEYER.
The hemolytic effect of primaquine. Shortened erythrocyte life span in primaquine sensitive male negroes in the absence of drug administration.
J. Lab. Clin. Med., 1961, 58, 2171.
- 22) BREWER G.J., R.D. POWELL, S.H. SWANSON and A.S. ALVING.
Hemolytic effect of primaquine XVII. Hexokinase activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient and normal erythrocyte.
J. Lab. Clin. Med., 1964, 64, 601.
- 23) BRUNETTI P., R. ROSETTI and G. BROCCIA.
New findings on the bio-enzymology of icteric-hemoglobinuric favism III. The activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase in the liver parenchyma.
Ras. Fisiopat. Clin., 1960, 32, 330.
- 24) BUSCH D. and K. BOIE.
Glucose-6-Phosphate dehydrogenase. Defekt in Deutschland II. Eigenschaften des Enzyms. - typ. Freiburg.
Klein. Wschr., 1970, 48, 74.
- 25) CENFIELD C.S., Y.F. HERMAN, R.H. HERMAN et M.E. CONRAD.
Refractory hemolytic disease associated with G₆ PD deficiency and hemosiderosis: report of a case.
J. Lab. Clin. Med., 1965, 66, 96.
- 26) CHAN T.K., D. TODD. and C.C. WONG.
Tissue enzyme levels in erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.
J. Lab. Clin. Med., 1965, 56, 937.
- 27) CHILD'S B., W. ZINKHAM, E.A. BROWNE, E.L. KIMBRO et V.V. TORBER.
A genetic study of a defect in glutathion metabolism of the erythrocyte.
Bull. John's Hopkins Hosp., 1958, 102, 21.
- 28) DAVIDSON R.G., B.R. MIGEON, M. BORDEN and B. CHILD'S.
Dosage compensation in the regulation of erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase activity.
Bull. John's Hopkins Hosp., 1963, 112, 318.
- 29) DERN R.J., I.M. WEINSTEIN, G.V. LEROY, D.W. TALMAGE and A.S. ALVING.
The hemolytic effect of Primaquine I. The localization of the drug-induced hemolytic defect in primaquine - sensitive individuals.
J. Lab. Clin. Med., 1954, 43, 303.
- 30) DERN R.J.
A new hereditary quantitative variant of G₆ PD characterized by a marked increase in enzyme activity.
J. Lab. Clin. Med., 1966, 68, 560.

- 31) DERN R.O., P.R. Mc CURDY, and A. YOSHIDA.
A new structural variant of glucose-6-phosphate dehydrogenase with a high production rate (G₆ PD Hektoen).
J. Lab. Clin. Med., 1969, 73, 283.
- 32) ENGSTROM P.F. and E. BEUTLER.
G₆ PD Tripler : A unique variant associated with chronic hémolytic disease.
Blood, 1970, 36, 10.
- 33) FERNANDEZ M.N. et V.F. FAIRBANKS.
G₆ PD deficiency in the Philippines. Report of a new variant : G₆ PD Panay.
Mayo. Clin. Proc., 1968, 43, 645.
- 34) GARTLER S.M., E. GANDINI, and R. CEPPELLINI.
Glucose-6-phosphate deficient mutant in human cell culture.
Nature. (London), 1962, 193, 602.
- 35) GROSS R.T., R.E. HURWITZ and P.A. MARKS.
An hereditary enzymatic defect in erythrocyte metabolism : glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.
J. Clin. Invest., 1958, 37, 1176.
- 36) GRUMBACH M.M., P.A. MARKS and A. MORISHIMA.
Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase activity and X - chromosome polysomy.
Lancet, 1962, 1, 1330.
- 37) HELGE H., and K. BORNER.
Kongenitale nidosphärozytäre hämolytische Anämie, katarakt und Glucose-6-phosphate Dehydrogenase. Mangel.
Deutsche. Med. Wschr., 1960, 91, 1584.
- 38) HOOK E.B., G. STAMATOYANNOPOULOS, A. YOSHIDA and A.G. MOTULSKY.
Glucose-6-phosphate dehydrogenase Madrona ; a slow electrophoretic glucose-6-phosphate dehydrogenase variant with kinetic characteristics similar to those of normal type.
J. Lab. Clin. Med., 1968, 72, 404.
- 39) BOHANNSEN L.R., I. WITT, and W. KUNZER.
Favisms bei einer deutschen Familie.
Deutsch. Med. Wschr., 1968, 93, 2463 - 2470.
- 40) JONES R. L.S. JACKSON, A. DILORENZO, R.L. MARX, B.L. LEVY, E.C. KENNY, M. GILBERT, M.N. JOHNSON and A.S. ALVING.
KOREAN vivax malaria III. Curative effect and toxicity of primaquine in doses from 10 - 30 mg daily.
Amer. J. Trop. Med., 1953, 2, 977.
- 41) KAPLAN J.C., R. ROSA, P. SERINCE and J.C. HOFFEL.
Le polymorphisme génétique de la glucose-6-phosphate déshydrogénase érythrocytaire chez l'homme. II. Etude d'une nouvelle variété à activité diminuée : le type Kabyle - Enzym.
Biol. Clin - Basel -, 1967, 8, 332.

- 42) KATTAMIS C.A., M. KYRIAZAKOU and S. CHAIDAS.
Favism Clinical and biochemical data.
J. Med. Genet., 1969, 6, 34.
- 43) KIRKMAN H.N., C. KIDSON and M. KENNEDY.
Variants of human glucose-6-phosphate dehydrogenase : studies
of samples from New Guinea : in Hereditary disorders of ery-
throcyte metabolism.
Edited by REUTLER, 1968, p. 126.
- 44) KIRKMAN H.N. and H.D. RILEY.
Congenital non spherocytic hemolytic anemia.
Amer. J. Dis. Child., 1961, 102, 313.
- 45) KIRKMAN H.N. and E.M. HENDRICKSON.
Sex-linked electrophoretic difference in glucose-6-phosphate
dehydrogenase.
Amer. B. Hum. Genet., 1963, 15, 241.
- 46) KIRKMAN H.N., ROSENTHAL I.M., E.R. SIMON, P.E. CARSON and A.G.
BRINSON.
" CHICAGO " variant of glucose-6-phosphate dehydrogenase in con-
genital hemolytic disease.
J. Lab. Clin. Med., 1964, 63, 715.
- 47) KIRKMAN H.N., E.R. SIMON and B.M. PICKARD.
Seattle variant of glucose-6-phosphate dehydrogenase.
J. Lab. Clin. Med., 1965, 66, 834.
- 48) KIRKMAN H.N., P.R. Mc CURDY and J.L. NAIMAN.
Functionally abnormal glucose-6-phosphate dehydrogenase. Cold
Spring Harbor.
Symposia on Quantitative Biology, 1964, vol. 29, p. 391.
- 49) KISSIN C. and J. COTTE.
Etude d'une variante de glucose-6-phosphatè dehydrogenase : le
type Constantine. Enzym.
Biol. Clin. (Basel), 1970, 11, 277 - 284.
- 50) LARIZZA P., P. BRUNETTI, F. GRIGNANI and J. VENTURA.
L'individualita bioenzymatica dell' eritocite " fabico " sopra
alcune anomalie biochemiche ed enzimatiche delle emazie nei pa-
zienti affetti da favismo e nei loro familiari.
Haematologica, 1958, 43, 205.
- 51) LOHR G.W., and H.D. WALLER.
Hämolytische Erythrocytopathie durch Fehlen von glucose-6-phos-
phat dehydrogenase in roten Blutzellen als Dominant vererbliche
Krankheit.
Clin. Wschr., 1958, 36, 865.

- 52) LONG W.K., H.N. KIRKMAN and H.E. SUTTON
Electrophoretically slow variants of glucose-6-phosphate dehydrogenase from red cells of Negroes.
J. Lab. Clin. Med., 1965, 65, 81.
- 53) LUZZATO L. and A. AFOLAYAN.
Enzymic properties of different types of human erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase, with characterization of two new genetic variants.
J. Clin. Invest., 1968, 47, 1833.
- 54) LYON M.F.
Gene action in the X - chromosome of the mouse.
Nature (London), 1961, 190, 372.
- 55) LYON M.F.
Sex chromatin and gene action in the mammalian X - chromatin.
Amer. J. Hum. Genet., 1962, 14, 135.
- 56) Mc CURDY P.R.
Personal communication
- 57) Mc CURDY P.R. and L. MAHMOOD
Personal communication.
- 58) Mc CURDY P.R., H.N. KIRKMAN, J.L. NAIMAN, R.T.S. JIM, and B.M. PICKARD.
A chinese variant of glucose-6-phosphate dehydrogenase.
J. Lab. Clin. Med., 1966, 67, 374.
- 59) Mc CURDY P.R., R.Q. BLACKWELL, D. TODD, and S. TUCHINDA.
Further studies on G₆PD deficiency in Chinese subjects.
J. Lab. Clin. Med., 1970, 75, 788 - 797.
- 60) Mc CURDY P.R.
Personal communication, 1968.
- 61) Mc CURDY P.R., D. DILLON and M. CONRAD.
Personal communication.
- 62) Mc CURDY P.R. and N. HALDONADO.
Personal communication.
- 63) MARKERT G.L., APPELO.
Nature of isozymes.
Am. N.Y. Acad. Sc., 1961, 94, 678
- 64) MARKS P.A., and E.A. TSUTSUI.
Human glucose-6-phosphate dehydrogenase studies on the relation between antigenicity and catalytic activity. The role of TPN.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1963, 103, 903.

- 65) MARKS P.A.
G₆ PD deficiency in different population groups in the Genetics of Migrant and Isolate Populations.
Edited by E. Goldschmidt p. 75. Williams and Wilkins, Baltimore, 1963.
- 66) MARKS P.A., J. BANKS and R.T. GROSS.
Genetic heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.
Nature (London), 1962, 194, 454.
- 67) MARKS P.A., R.T. GROSS and R.E. HURWITZ.
Gene action in erythrocyte deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase : tissue enzyme levels.
Nature (London), 1959, 183, 1266.
- 68) MARKS P.A. and R.T. GROSS.
Erythrocytes glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency : Evidence of differences between Negroes and Caucasians with respect to this genetically determined trait.
J. Clin. Invest., 1959, 38, 2253.
- 69) MOHLER D.N. and G.L. CROCKETT.
Hereditary hemolytic disease secondary to G₆ PD deficiency : report of three cases with special emphasis on ATP metabolism.
Blood, 1964, 23, 427.
- 70) MOTULSKY A.G. and J.M. CAMPBELL - KRAUT.
Population genetics of glucose-6-phosphate dehydrogenase of deficiency of the red cells.
Proc. Conf. Genetic Polymorphisms and Geographic variations in diseases. p. 159. Grure and Stratton, New-York, 1961.
- 71) NANCE W.E. and I. UCHIDA.
Turner's syndrome, twinning and an unusual variant of glucose-6-phosphate dehydrogenase.
Amer. J. Hum. Genet., 1964, 16, 380.
- 72) NEWTON W.A. and J.C. BASS.
Glutathions sensitive chronic non spherocytic hemolytic anemia.
Amer. J. Dis. Child., 1958, 96, 501.
- 73) NEWTON W.A. and W.J. FRAJOLA.
Drug - sensitive chronic hemolytic anemia - Family studies (Abstract).
Clin. Res., 1958, 6, 192.
- 74) NORDOY A., J. BREMER, E. MYRHE and S. SOLHEIM.
Studies on glycosis in hereditary non spherocytic hemolytic disease.
Acta. Med. Scand., 1962, 172, 67.

- 75) Normalisation des techniques d'étude de la G₆ PD - O.M.S.
Sér. Rapp. Techn., 1967, P. 356.
- 76) PANIZON F. and F. ZACHELLO.
Studio di due casi famillian con anemia emolitica cronica
e difetto di glucoso-6-fosfato deidrogenasi.
Acta. Bio. Latina, 1962, 15, 257.
- 77) PANIZON F.
Dimonstrazione della anomalia enzimatica nel fegato di sog-
getti con difetto eritrocitario di glucose-6-fosfato deidro-
genasi.
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1960, 36, 106.
- 78) PANIZON F.
Erythrocytes enzyme deficiency in unexplained Kernicterus.
Lancet., 1960, 2, 1093
- 79) PINTO P.V.C., W.A. NEWTON D.E. & RICHARDSON.
Evidence for four types of erythrocyte glucose-6-phosphate
dehydrogenase from G₆ PD deficient human subjects.
J. Clin. Invest., 1966, 45, 823.
- 80) PIOMELLI S., L.M. CORASH, D.D. DAVENPORT, J. MIRAGLIA and E.L.
AMOROSI.
In vivo lability of glucose-6phosphate dehydrogenase in Gd A-
and Gg Mediterranean deficiency.
J. Clin. Invest., 1968, 47, 940.
- 81) PORTER I.H., S.H. BOYER, E.S. WATSON-WILLIAMS, A. ADAM and
M. SINISCALLO.
Variation of glucose-6-phosphate dehydrogenase in different
populations.
Lancet ., 1964, 1, 895.
- 82) RAMOT B., C. SHEBA, A. ADAM and I. ASHKENASI.
Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient sub-
jects : Enzyme level in saliva.
Nature -London -, 1960, 185, 931.
- 83) RAMOT B., S. FISCHER, H. SZEINBERG, A. ADAM, C. SHEBA and
D. GAFNI.
A study of subjects with erythrocyte glucose-6-phosphate dehy-
drogenase dificiency. II. Investigation of leukocytes enzymes.
J. Clin. Invest., 1959, 38, 2234.
- 84) RAMOT B., and F. BROK.
A new glucose-6-ohosphate dehydrogenase mutant (Tel - Hashorner
mutant).
Ann. Hum. Genet. , 1964, 28, 167.
- 85) RAMOT B., I. BEN BASSA, and M. SCHORY.
New glucose-6-phosphate dehydrogenase variants observed in
Istaël Association with congenital non spherocytic hemolytic
disease.
J. Lab. Clin. Med. , 1969, 74, 895.

- 86) RAMOT B., I. ASHKENAZI, A. RINON, A. ADAM and G. SHEBA.
Activation of glucose-6-phosphate dehydrogenase of enzyme deficient subjects - Properties of the activator and the activation reaction.
J. Clin. Invest., 1961, 40, 611.
- 87) RAMOT B., S. BAUMINGER, F. BROK, D. GAFNI and J. SCHWARTZ.
Characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase in Jewish mutants.
J. Lab. Clin. Med., 1964, 64, 895.
- 88) RATTAZI M.C.
Isolation and purification of human erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase from small amounts of blood.
Bioch. Biophys. Acta., 1969, 181, 1.
- 89) RATTAZI M.C., L. LENZERINI, P.M. KHAN and L. LUZZATTO.
Characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase variants II. G₆ PD Kephallonia, G₆ PD Attica and G₆ PD "Seattle-like" found in Greece.
Amer. J. Hum. Genet., 1969, 21, 154.
- 90) REYS L., C. MANSO and G. STAMATOYANNOPOULOS.
Genetic studies on Southeastern Bantu of Mozambique I. variants of glucose-6-phosphate dehydrogenase.
Amer. J. Hum. Genet., 1970, 22, 203 - 215.
- 91) RIMON A., I. ASKENAZI, B. RAMOT and C. SHEBA.
Activation of glucose-6-phosphate dehydrogenase of enzyme deficient subjects. Activation by stroma of normal erythrocyte.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 1960, 2, 138
- 92) SAHIDI N.T. and L.K. DIAMOND.
Enzyme deficiency in erythrocytes in congenital non spherocytic hemolytic anemia.
Pediatrics., 1959, 24, 245.
- 93) SALVIDIO E., I. PANNACCIULLI and A. TIZIANELLO.
G₆ PD deficient states in Sardinians.
Proc. IX Cong. Europ. Soc. Haemat. Lisbon., 1963, P. 707.
- 94) SANSONE G. and G. SEGNI.
Difetto biochimico eritrocitario : a carattere genetico, in un bambino con anemia emolitica acuta da naftalina.
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1958, 34, 615.
- 95) SANSONE G. and G. SEGNI.
Sensitivity to broad beans.
Lancet., 1957, 2, 295.
- 96) SCHRIER S.L., R.W. KELLEMEYER, P.E. GARSOB, C.E. ICKES and A. ALVING.
The hemolytic effect of primaquine X Aldolase and glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase activity in primaquine - sensitive erythrocytes.
J. Lab. Clin. Med., 1959, 54, 232.

- 97) SCHROTER W., J. DRESCHER und K. FISCHER.
Über eine seltene form des glucose-6-phosphat dehydrogenase -
Mangels mit Kongenitaler nichtsphärocytärer hämolytischer a-
nämie.
Klin. Wschr., 1967, 45, 355.
- 98) SHOWS T.B., R.E. TASHIAN, G.J. BREWER and R.J. DERN.
Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase in Caucasian :
New inherited variant.
Science., 1964, 145, 1056.
- 99) SIEGEL N.H. and E. BEUTLER.
Observation non publiée.
- 100) SKLAVUNU - ZYRUKZOGLUS., C. MALELETZIS and D. KATRIU.
Observations on glucose-6-phosphate dehydrogenase of the breast
milk.
Helv. Paediat. Acta., 1965, 20, 193.
- 101) STAMATOYANNOPOULOS G., A. YOSHIDA, G. BACOPOULOS, and A.G.
MOTULSKY.
Athens variant of glucose-6-phosphate dehydrogenase.
Science., 1967, 157, 831.
- 102) STREIFF F., et C. VIGNERON.
Anémie hémolytique chronique par déficit en G₆ PD dans une
famille d'origine lorraine, Mise en évidence d'une variante nou-
velle de l'enzyme : Gd (-) - NANCY -.
N. R. F. d'hématologie., 11, 279.
- 103) TALALAK P. and E. BEUTLER.
G₆ PD Bangkok : a new variant found in congenital non spherocytic
hémolytic disease.
Blood. , 1969, 33, 772.
- 104) TANAKA K.R. and E. BEUTLER.
Hereditary hemolytic anemia due to glucose-6-phosphate dehydro-
genase Torrance : a new variant.
J. Lab. Clin. Med., 1969, 73; 657.
- 105) TARLOV A.R., G.J. BREWER, R.E. CARSON and A. ALVING.
Primaquine sensivity : Glucose-6-phosphate dehydrogenase defi-
ciency an inborn error of metabolism of medical and biological
significance.
Arch. Intern. Med. (CHICAGO), 1962, 109, 209.
- 106) TCHERNIA G. , Y. NAJEAN, G. SCHAISON, P. BOIVIN, C. SCIALOM,
S. RULLIER et J. BERNARD.
Déficit complet en G₆ PD associé à une cholémie familiale de
Gilbert chez un sujet français métropolitain.
Arch. Fr. Ped., 1968, 25, 621.
- 107) WALLER H.D., G.W. LOHR und J. GAYER.
Hereditäre Nichtsphärocytäre Hämolytische Anämie durch Glucose-
6-Phosphat dehydrogenase - Mangel. (Bildung Einer Enzymproteins
mit Veränderten Eigenschaften in den Blutzellen Einer Deutschen
familie).
Klin. Wschr., 1966, 44, 122.

- 108) WEINREICH J., D. BUSCH, U. GOTTSTEIN, J. SCHAEFFER and J. ROHR.
Über zwei neue Fälle von hereditärer nichtsphärocytärer hämo-
lytischer anämie bei glucose-6-phosphat dehydrogenase defekt
in einer nord-Deutschen familie.
Klin. Wschr., 1968, 46, 146.
- 109) WESTRING D.W., and A.V. PISCIOTTA.
Anemia, cataracts, and seizures in patient with glucose-6-
phosphate dehydrogenase deficiency.
Arch. Intern. Med. (CHICAGO), 1966, 118, 385.
- 110) WITT I. and S. JOSHIOKA.
Personal communication.
- 111) WONG P.W.K., L.Y. SHIH and D.Y.Y. HSIA.
Characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase among
Chinese.
Nature (London), 1965, 208, 1323.
- 112) YOSHIDA A.
Glucose-6-phosphate dehydrogenase of human erythrocytes I.
Purification and characterization of normal (B+) enzyme.
J. Biol. Chem., 1966, 241, 4966.
- 113) YOSHIDA A.
A single amino acid substitution (asparagine to aspartic acid)
between normal (B+), and the common Negro variant (A+) of
human glucose-6-phosphate dehydrogenase.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA., 1967, 57, 835.
- 114) YOSHIDA A.
Human glucose-6-phosphate dehydrogenase : Purification and
characterization of Negro type variant (A+) and comparaisn
with normal enzyme (B+).
Biochem. Genet., 1967, 1, 81.
- 115) YOSHIDA A.
The structure of normal and variant human glucose-6-phosphate
dehydrogenase, in Genetically determined Abnormalitiés of Red
Cell Metabolism.
City of Hope Symp. - Ser., vol. I p. 126, Grure and Stratton,
New-York., 1967.
- 116) YOSHIDA A., G. STAMATOYANNOPOULOS and A. MOTULSKY.
Negro variant glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency
(A-) in man.
Science., 1967, 155, 97.
- 117) YOSHIDA A., E. BAUR and A.G. MOTULSKY.
En instance de publication.

- 118) YOSHIDA A., E.W. BAUR and A.G. MOTULSKY.
A philippino glucose-6-phosphate dehydrogenase variant (G₆ PD
union) with enzyme deficiency and altered substrate deficiency.
Blood, 1970, 35, 506.
- 119) ZINKHAM W.H. and R.E. LENHARD.
Metabolic abnormalities of erythrocytes from patients with
congenital non spherocytic hemolytic anemia.
J. Pediat., 1959, 55, 319.

